Aus der Königl. Medizinischen Universitätsklinik zu Königsberg.
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Matthes.

Malaria und Leukämie
in ihren gegenseitigen Beziehungen.

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Fakultät der Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr.

zur Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Herbert Lack
approb. Arzt.

KÖNIGSBERG i. PR.
Buchdruckerei Otto Kümmel.
1917.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Königlichen Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr.
Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Matthes.

Gedruckt mit Genehmigung der vorgesetzten Militärbehörde.

Seinen lieben Eltern.

Seit *Virchow* im Jahre 1845 zum ersten Male die Leukämie als Krankheit sui generis erkannt und anatomisch richtig gedeutet hatte, richtete sich naturgemäß ein erhebliches Interesse der Kliniker und Pathologen auf die Ätiologie dieser eigenartigen Krankheit. Infolge der damals noch mangelhaften Technik der Blutuntersuchung blieb aber die Pathogenese und Histologie der Leukämie zunächst noch ganz unklar und die vielen Vermutungen und Theorien, die darüber aufgestellt wurden, stützten sich nicht auf genaue anatomische und blutmorphologische Befunde.

Bei diesem Mangel an positiven ätiologischen Anhaltspunkten wurden um so eifriger die anamnestischen Angaben daraufhin geprüft, ob etwa vorangegangene Krankheiten für die Entstehung der Leukämie in Frage kommen könnten. Insbesondere glaubte man die verschiedensten Infektionskrankheiten in dieser Beziehung anschuldigen zu können.

So wurden von *Barten* Skrophulose, von *Mosler* Rachitis, Typhus, Lues, von *Saenger* Lungentuberkulose, von *Fowelin* Typhus, Masern, Scharlach, Diphtherie, Influenza als ätiologische Momente angegeben.

Ferner figurieren nach *Mosler* körperliche und geistige Überanstrengung, Kummer und Sorge, ärmliche Verhältnisse, nach *Wagner* Erkältungen, nach *Ponfick* Trauma, nach *Saenger* Blutungen bei Geburten, Ano-

malien der Geschlechtsfunktion als Ursachen der Leukämie, ohne daß aber eine dieser Auffassungen sich allgemein durchgesetzt hätte.

Es fehlte auch tatsächlich an sicheren Unterlagen, zumal es sich meist um Einzelfälle handelte, bei denen ganz gut ein zufälliges Zusammentreffen der betreffenden vorausgegangenen Krankheit mit der späteren Leukämie vorliegen konnte.

Liest man die ältere Literatur über Leukämie nach, so ist es allerdings auffällig, daß fast alle Autoren einer Infektionskrankheit, nämlich der Malaria, erhebliches Gewicht als ätiologisches Moment beilegen.

Doyle betrachtet bei einem von ihm beobachteten Falle die Leukämie geradezu als eine Folge, eine besondere Form der Malariaeinwirkung. *Steinbrügge* hielt die Malariaerkrankungen bei den lienalen Formen der Leukämie für ätiologisch wichtig, *Corlieu de Charly* sah in der Leukämie nicht eine selbständige Krankheit sui generis, sondern ein sekundäres Leiden, das von Kachexie, namentlich Sumpffieber-Kachexie, verursacht wird und seinerseits weitere Erscheinungen macht.

Mosler hat im Jahre 1867 124 Fälle von Leukämie zusammengestellt und kommt zu dem Schluß, daß bei 4 Fällen Intermittens in unzweifelhaftem Zusammenhange zur Leukämie stände, und daß bei 3 weiteren Fällen, bei denen das Wechselfieber vor 5 oder 20 Jahren festgestellt und darauf vollkommenes Wohlbefinden eingetreten war, ein solcher Zusammenhang höchst zweifelhaft wäre. In gleicher Weise jedoch, wie die Albuminurie nach Intermittens nur »selten und zwar unter besonderen Verhältnissen, wenn entweder die

Anfälle inkomplette, oder wenn sie in vollkommener Weise sich 3—4 mal wiederholten, oder wenn endlich jahrelang Fieberanfälle in wechselnden Typen aufgetreten wäre«, entstände, so trete auch die Leukämie nur nach gewissen Formen des Wechselfiebers auf. Dieses sind die hartnäckigen, lange dauernden unregelmäßigen Prozesse.

Nachdem durch die zunehmende Verfeinerung der Blutdiagnostik, namentlich durch die farbanalytischen Studien *Paul Ehrlichs* dann später unsere Kenntnisse über die Histogenese und Morphologie der Leukämie außerordentlich erweitert wurden, sind durch die Fülle der in rascher Folge aufgeworfenen morphologischen Einzelfragen eine zeitlang die rein klinischen in den Hintergrund gedrängt worden. Erst in jüngster Zeit ist ganz allgemein eine gewisse Abkehr von der rein morphologisch-histologischen Richtung unter den Klinikern wahrnehmbar. So hat auch das Interesse an der Ätiologie der Leukämie, das zwar nie geruht hatte, aber nicht zu wirklich intensiver Arbeit geführt hatte, durch die Forschungen der letzten Jahre neuen Anstoß erhalten.

Löwiths Versuch, die Leukämie einfach als eine durch Protozoen verursachte Infektionskrankheit hinzustellen ist allerdings vollkommen gescheitert. Seine Arbeit über die Haemamöba Leuk. wurde im Jahre 1900 auf dem Kongreß für innere Medizin als nicht beweisend abgelehnt, und seine intranukleären Körper namentlich durch die Forschungen *Türks* als »nichts der lymphatischen Leukämie Charakteristisches und demnach auch ganz gewiß nicht ihre protozoischen

Erreger, sondern als normale Bestandteile des Lymphozytenkernes, mit großer Wahrscheinlichkeit als die ganz gewöhnlichen Kernkörperchen« aufgedeckt. Auch *Löwith* selbst hält wohl kaum heute noch an den damals geäußerten Ansichten fest.

Freilich hat die moderne Bakteriologie und vergleichend pathologische Forschung für die Leukämie mancher Tierarten, wie der Hühner, ein bestimmtes virus nachgewiesen. *Ellermann* und *Bang* ist es gelungen durch zellfreien Eiter und Organemulsion die Hühnerleukämie von Huhn zu Huhn zu übertragen. Sie halten es nach ihren Forschungen für bewiesen, daß die Hühnerleukämie eine Infektionskrankheit ist, und glauben auch, daß es sich bei der Erkrankung um ein echtes, der menschlichen Leukämie vergleichbares Leiden handelt, da die histologischen und morphologischen Veränderungen durchaus übereinstimmen; da sich bei Impfversuchen mitunter in der ersten Generation myeloide, in der zweiten lymphatische Leukämie aus dem gleichen Impfmaterial zeigte, halten sie die Möglichkeit, daß auch bei der myeloiden und lymphatischen Form der Leukämie beim Menschen nur eine gemeinsame Quelle existiert, nicht für ausgeschlossen. *Hirschfeld* und *Jakoby* konnten diese Angaben bestätigen und widerlegten die Auffassung von *Friedberger* und *Burkhardt*, es handele sich um eine eigenartige Form der Tuberkulose und nicht um Leukämie.

Ohne weiteres jedoch kann die Hühnerleukämie nicht in Parallele zur menschlichen Leukämie gesetzt werden, selbst wenn ähnliche Blutbefunde vorliegen;

vor allem sind auch alle Übertragungsversuche der menschlichen Leukämie auf Tiere negativ verlaufen. Wohl berichtet *Wirzkowski*, daß Pleuraexsudat eines nach Trauma an Leukämie Erkrankten bei einem Huhn durch Überimpfung lymphatische Leukämie hervorrief. Eine Bestätigung von anderer Seite liegt indessen nicht vor.

Auf der anderen Seite aber erhielt die Auffassung der Leukämie als Infektionskrankheit eine neue starke Stütze durch die zahlreich beschriebenen Fälle akuter Leukämie, die rein klinisch vollständig den Eindruck einer schwersten Infektionskrankheit darbieten. Jedoch auch hierbei war das Suchen nach einem spezifischen Erreger vergeblich. Die gelegentlich im Blut nachgewiesenen Streptokokken sind mit Sicherheit auf eine sekundäre Infektion zu beziehen. In jüngster Zeit hat nun *Hansemann* die alte Lehre von der Bedeutung der Malaria für die Leukämie in neuer Gestalt wieder aufgenommen. Ausgehend von dem Gedanken, daß die akute Leukämie als eine Infektionskrankheit zu betrachten ist, und dem Umstande, daß bisher weder eine Übertragung von Mensch zu Mensch nachgewiesen worden ist, noch Erreger gefunden sind, hält er es für erwägenswert, »ob die Leukämie nur ein sekundäres bezw. tertiäres Stadium einer chronischen Infektionskrankheit ist.« Die Sachlage könnte ähnlich wie bei der Lues sein, bei der es auch nach Ablauf der primären Erscheinungen zu tumorartigen Bildungen kommt, in denen die Erreger überhaupt nicht nachweisbar oder im Verhältnis zur Menge und Größe der Wucherungen sehr spärlich sind. Die leukämischen

Erkrankungen könnten daher auch nur Spätfolgen einer infektiösen Erkrankung sein, deren virus nicht unmittelbar Leukämie hervorrufen, sondern zunächst nur den Körper in einen Zustand versetzen könnte, daß nach Ablauf einer gewissen Zeit aus seinen Zellen leukämische Wucherungen hervorgingen. Anamnestisch müßte daher in jedem Falle von Leukämie genau danach gefahndet werden, ob und welche Infektionskrankheiten vorhergegangen wären, um festzustellen, ob eventuell eine einheitliche überstandene Krankheit in Betracht kommen könnte. Die Malaria wäre nach diesem Autor wahrscheinlich nicht die Primärkrankheit, da auch in ausgesprochenen Malarialändern die Leukämie nicht häufiger vorkäme als in malariafreien Gegenden.

Die alten Arbeiten über den Zusammenhang von Malaria und Leukämie sind bei kritischer Beurteilung dieser Fragen kaum zu verwerten. Weder ist die Blutuntersuchung sorgfältig gewesen, noch war das Plasmodium mal. damals bekannt. Viele der angeblichen »Intermittensfälle« sind sicherlich garkeine Malaria gewesen; manche Leukämie war vielleicht nur eine hochgradige Leukozytose.

So können uns die Arbeiten von *Rinnecker*, *Weidenbaum*, die über Fälle handeln, bei denen Leukämie und Intermittens vorlag, wenig oder gar kein Material liefern.

Unter den neueren sehr zahlreichen Arbeiten über Leukämie in denen moderne Methoden angewandt werden, scheint lediglich ein Fall dieser Art bekannt zu sein. Leider machen es mir die zeitigen Verhältnisse unmöglich die Arbeit einzusehen. Auch ein Referat

war nicht zu erlangen. Ich muß mich deshalb auf die Anführung des Titels beschränken: Philipp King Brown. Acut lymphaemia with aestivo-autumnal Malaria Boston med. and. surg. Journal 20 III.

Insofern ist es also von großem Interesse mit modernen Methoden einen Fall zu untersuchen, bei dem nachweisbar die Malaria zur Leukämie in Beziehung steht.

Der Krieg hat eine ziemliche Häufung von Malariafällen gebracht und es liegt nahe, an diesem einzig dastehenden Krankenmaterial nachzuprüfen, inwieweit *Hansemann* mit seiner oben auseinandergesetzten Arbeitshypothese recht hat.

So groß nun auch die Zahl der Malariafälle ist, so ist bisher doch keine Leukämie im Anschluß an Malaria beschrieben worden, möglicherweise, weil die Zeitspanne nach der Malariainfektion noch zu kurz ist.

Der nachfolgende Fall, den ich durch das Entgegenkommen von Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *Matthes* in der Königsberger Medizinischen Universitäts-Klinik unter Leitung von Herrn Privatdozent Dr. *Rosenow* zu beobachten Gelegenheit hatte, verdient deshalb Beachtung.

Kutscher Alfred Sch., geboren am 15. September 1888 zu Schwednitz.

Wegen Malariaverdacht in der Krankenstube einer Sanitätskompagnie im Felde am 31. Mai 1917 aufgenommen.

Vorgeschichte.

Eltern und Geschwister leben und sind gesund. Er selbst war angeblich während seiner Dienstzeit und in der Zeit vor dieser noch nie krank gewesen.

Am 30. 5. 17 meldete er sich bei seiner Truppe wegen Magenschmerzen krank und wurde am 31. Mai der Sanitätskompagnie überwiesen. Er will vor der Aufnahme mehrere Fieberanfälle gehabt haben.

Aufnahmebefund:

28jähriger, 172 cm großer, schwächlich gebauter Mann in mäßigem Ernährungszustand.

Herz und Lungen zeigen keine Besonderheiten.

Milz stark vergrößert.

Am Aufnahmetage mittags Temperaturanstieg bis 40,2° gegen Abend, während des Fiebers Blutausstrich, nachher 3 mal 0,3 Chin. hydrochl.

Behandlung und Verlauf:

1. 6. 17: Bettruhe, Diät, 3 mal täglich 0,3 Chinin.
3. 6. 17: Blutuntersuchung auf Malaria: Malariaplasmodien positiv. Mit 3 mal 0,3 Chinin für den 3. und 4. Juni wird Patient einem rückwärtigen Lazarett überwiesen.
6. 6. 17: Aufnahme im Lazarett.
19. 6. 17: Patient hat bei Temperatur 39,8 Schüttelfrost, Blutabstrich auf Malaria positiv.
21. 6. 17: Patient hat heute wiederum Schüttelfrost und hohe Temperatur. 39,1.
22. 6. 17: Neosalvarsan-Infektion. 0,45.
24. 6. 17: An den Lippen und der Nase ist ein leichter Bläschenausschlag bemerkbar, sonst keine Beschwerden.
5. 7. 17: Blutabstrich auf Malaria negativ.
6. 7. 17: Neosalvarsan 0,6.

11. 7. 17: Noch sehr blasses Aussehen, in der linken Schulter rheumatische Beschwerden, im übrigen ohne objektiven Befund. Milzschwellung deutlich fühlbar, I. Herzton an der Spitze unrein. Abtransport.

13. 7. 17: Befund des nächsten Lazaretts.

172 cm großer, normal gebauter Mann in mäßig gutem Ernährungszustand. Schleimhäute blaß, Temperatur 36,5. Herz, Lungen o. B.

Bauchorgane: Milz. Unterer Pol überragt den Rippenbogen um 4 Querfinger, Konsistenz sehr derb.

Leber: Anscheinend nicht vergrößert, genaue Feststellung wegen straffer Bauchdeckenspannung nicht möglich.

Diagnose: Chronische Malaria.

Behandlung:

Blutabstrich.

Verlauf:

16. 7. 17: Blut: Hämoglobin 75 %
Erythrozyten: 3 080 000
Leukozyten: 115 000
Lymphocyten 20 %
Polymorphkernige 62,7 %
Eosinophile Zellen 3,0 %
Neutrophile Myelozyten 10,3 %
Mastzellen 4 %
Normoblasten 1 %

17. 7. 17: Ergebnis der Blutuntersuchung: Malaria negativ.

25. 7. 17: Patient wird zur weiteren Behandlung nach der Medizinischen Universitätsklinik verlegt.

Königl. Medizinische Universitätsklinik.

Befund am 25. 7. 17.

Anamnese: Patient will in seiner Jugend stets gesund gewesen sein und gibt bis zum Kriege überhaupt keine Krankheiten an. Zu Beginn des Feldzuges eingezogen kam er bald ins Feld. Am 4. Oktober 1914 verletzte er sich beim Holzhauen den rechten Fuß. Lazarettaufnahme und Behandlung. Angeblich war der Knochen verletzt und eine Schlagader durchschlagen. Am 16. Februar 1915 kam er wieder ins Feld. Im Mai d. J. spürte er Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens. Am 27. Mai hatte er einen heftigen Schüttelfrost und in der Nacht Fieber. Diese Anfälle von Fieber und Schüttelfrost wiederholten sich alle Tage bis zum 30. Mai 1917. Am 30. Mai wurde bei der Sanitäts-Kompagnie ein Blutabstrich gemacht, worauf Patient Chinin erhielt. Darauf wurde er wegen Malaria nach . . . . . verlegt. Nach 14 Tagen hatte er wieder einen Anfall, worauf er wieder mit Chinin behandelt wurde. Als nochmals Fieberanfälle auftraten, erhielt er zwei Salvarsan-Injektionen.

Am 13. Juli nach Königsberg verlegt, kam er ins Festungshilfslazarett . . . .

Er war in dieser Zeit vollkommen beschwerdefrei und verbrachte den größten Teil des Tages außer Bett.

Bei einer Blutuntersuchung wurde bei ihm myeloische Leukämie festgestellt, zu deren Behandlung Patient nach der Medizinischen Universitäts-Klinik verlegt wird.

Befund.

25. 7. 17. Größe 172,5 cm. Gewicht 63,5 kg. Knochenbau kräftig, Gelenke o. B., Muskulatur gut entwickelt, Fettpolster mäßig, Haut o. B., Exanteme keine, Ödeme keine, Drüsen: tastbare Drüsen nicht vergrößert, Temp. normal.

Kopf: Organe des Kopfes zeigen keine Besonderheiten. Form: gut gewölbt. Atmung: gut.

Lungen: in normalen Grenzen, Verschieblichkeit gut, Schallqualitäten: voller Lungenschall. Atemgeräusch vesikulär. Rasselgeräusche: keine.

Herz: o. B. Radialpuls: gut gefüllt und gespannt, Frequenz 70.

Abdomen: etwas aufgetrieben. Bauchdecken straff gespannt. Milz fühlbar bis in Nabelhöhe als derber Tumor. Leber: Dämpfung nicht vergrößert, nicht palpabel; kein Aszites.

Blutbefund: Hgb. 60 %, rot. Blutk. 3 900 000, w. Blutk. 237 000, Neutrophile 57,5 %, Eosinophile 1,5 %, Lymphozyten 17 %, Mastzellen 2,5 %, neutrophile Myelozyten 20,5 %, eosinophile Myelozyten 1 %.

Therapie: Röntgen-Tiefenbestrahlung. Es werden gegeben am 27. 7., 28. 7, 30. 7. je 38,4 x, am 31. 7. 48 x, am 1. 8. 57,6 x.

Blutbilder: siehe Tabelle.

1. 8.: Malariaanfall, Schüttelfrost, Hitzestadium, Schweißausbruch, Puls frequent gespannt.

3. 8., 5. 8., 7. 8.: Die Temperatur steigt mit Schüttelfrost bis 40,8, der letzte Schüttelfrost am 7. 8. ist besonders stark. An den Zwischentagen am 4. 8. 38,3, am 6. 8. 36,6° Temp. In dem während des Schüttelfrostes abgestrichenen Blute finden sich besonders Teilungsformen von Plasmodium mal. tert. Ringformen sind selten.

Ordination: Chinin nach Nochtscher Methode.

14. 8. 17: Malariaausstrich frei von Malariaplasmodien. Temperaturen bleiben normal, Chinin wird abgesetzt.

20. 8. 17: Körpergewicht 63,9 kg, Urin frei von Eiweiß und Zucker.

28. 8. 17: Körpergewicht 67,8 kg.

29. 8. 17: Pirquet negativ.

3. 9. 17: Mittags um 1 Uhr beginnend unter Schüttelfrost, Fieberanstieg bis 40,1, im Blutausstrich reichlich Plasmodien von Malaria tert.

Blutbefund: W. Blutk. 42 500, neutrophile 78,5 %, neutrophile Myelozyten 7 %.

5. 9. 17: Gegen Mittag neuer Malariaanfall. Die Temperatur steigt bis 40,4. Schüttelfrost. Nachmittags sinkt die Temperatur.

6. 9. 17: Blutbefund: Hgb. 75 %, rote Blutk. 3 890 000, w. Blutk. 20 500, neutrophile Polimorph. 64 %, neutroph. Myelozyten 7,5 %.

7. 9. 17: Malariaanfall. Die Temperatur steigt bis 40,2, während des ganzen Fieberanfalls werden in regelmäßigen Abständen 5 Blutuntersuchungen unternommen.

8. 9. 17: Blutbefund: W. Blutk. 11 750, neutroph. polym. Zellen 69,5%, neutroph. Myelozyten 15,5%, Lymphozyten 13%, Mastzellen 1%.

Es wird beobachtet, daß durch die Malariaanfälle die Leukozyten stark reduziert werden; so sind diese ohne Bestrahlung während der Fiebertage von 45 000 bis 19 000 gesunken.

Intravenöse Neosalvarsan-Injektion: 0,45. Die Temperatur steigt danach bis 38,5.

10. 9. 17: Blutbefund: Hgb. 72%, rote Blutk. 3500000, neutroph. polymorph. Zellen 76%, neutroph. Myelozyten 17,5%, Lymphozyten 5%.

10. 9. 17: Mit 3 mal täglich 6 Tropfen liq. Fowleri wird begonnen. Gewicht 65,2 kg.

11. 9. 17: Liq. Fowleri 3 mal täglich 7 Tropfen.

12. 9. 17: „ „ „ „ „ 8 „

13. 9. 17: „ „ „ „ „ 9 „

14. 9. 17: „ „ „ „ „ 10 „

15. 9. 17: „ „ „ „ „ 9 „

16. 9. 17: „ „ „ „ „ 8 „

17. 9. 17: „ „ „ „ „ 7 „

18. 9. 17: „ „ „ „ „ 6 „

23. 9. 17: Patient erhält 14 Tage Urlaub.

7. 10. 17: Patient kehrt vom Urlaub zurück. Während seines Urlaubes sollen die Malariaanfälle sich nicht wiederholt haben.

10. 10. 17: Hgb. 70%, rote Blutk. 2480000, w. Blutk. 55500, neutroph. polym. Zellen 66,5%, neutroph. Myelozyten 25%, Lymphozyten 5%.

11. 10. 17: Hgb. 80%, w. Blutk. 17000, neutroph. Myelozyten 14,5%, Lymphozyten 5%.

12. 10. 17: Milz reicht noch bis zur Nabelhöhe, nach rechts bis 1 Querfinger breit von der Mittellinie.

12. 10. 17: Malariaanfall mit Temperaturanstieg bis 40,1, kein Schüttelfrost.

14. 10. 17: Gleicher Anfall. Temperatur steigt bis 40,1.

15. 10. 17: Neosalvarsan 0,3. Abendtemperatur 39,1.

16. 10. 17: Wassermann negativ.

27. 10. 17: Anfälle nicht mehr beobachtet. Körpergewicht 67,1 kg.

Patient verbleibt in Behandlung der Königl. Medizinischen Universitätsklinik.

Übersicht über die therapeutischen Maßnahmen.

Röntgenbestrahlung: 27. 7. 17: 38,4 x. 28. 7.: 38,4 x. 30. 7.: 38,4 x. 31. 7.: 48 x. 1. 8.: 57,6 x

Chiningaben: Vom 31. Mai bis 6. Juni 3 mal tägl. je 0,3 gr. 7. 6. 4 mal tägl. 0,3 gr. Vom 8. 6. bis 14. 6. 3 mal tägl. 0,3 gr. 16. 6. 4 mal tägl. 0,3 gr. 17., 18. 6. 3 mal tägl. 0,3 gr. 21. 6. 4 mal tägl. 0,3 gr. 1., 2. 7. 3 mal tägl. 0,3 gr. 5. 7. 3 mal tägl. 0,3 gr. Vom 6. 7. bis 25. 7. 2 mal 0,3 gr. 8. 8. bis 14. 8. 3 mal 0,2 gr.

Neosalvarsan: 22. 6. 0,45. 6. 6. 0,6. 8. 8. 0,45. 16. 10. 0,3 intravenös.

Wegen der zur Zeit sehr erschwerten Drucklegung kann ich leider die Temperaturen und Blutuntersuchungen nur in Tabellenform wiedergeben.

.m.	p. m.	Dat.	a.m.	p. m.	Dat.	a.m.	p. m.	Dat.	a.m.	p. m.	Dat.	a.m.	p. m.
—	—	25.	36	36,3	21.	36,5	36,8	16.	35,8	36,9	11.	35,8	36,4
36,2	40,1	26.	35,9	36,9	22.	36,3	36,4	17.	36,2	36,6	12.	36,2	36,6
36,4	36,7	27.	36	36,5	23.	36,4	36,6	18.	36,3	36,6	13.	36,4	36,4
36,2	36,9	28.	36	36,3	24.	36,5	36,5	19.	35,9	36,6	14.	36,2	36,2
37,1	36,9	29.	36	36,4	25.	36	36,2	20.	36	36,9	15.	36,8	37,1
—	—	30.	36,1	37,5	26.	35,8	36,7	21.	36	36,6	16.	36,2	36,3
—	—	1. 7.	36,2	36,5	27.	36,1	36	22.	36	36,9	17.	36,4	36,4
36,2	36,6	2.	36	36,5	28.	36,4	36,7	23.	35,9	37,3	18.	36,4	36,8
36	36,5	3.	36	37	29.	36,2	36,4	24.	36	37	19.	36,3	36,5
35,9	36,4	4.	35,9	36,2	30.	36,3	37,1	25.	36,2	36,4	20.	36	37
35,9	36,1	5.	36	36,5	31.	36,2	37,1	26.	36,3	36,6	21.	36,1	36,6
35,9	37	6.	36	36,4	1. 8.	36,1	36,8	27.	36,5	37,1	22.	36,4	36,8
35,9	36,4	7.	36	36,7	2.	36,4	37	28.	36,1	37	23.9.-7.10. Urlaub		
35,9	36,7	8.	36,5	37	3.	36,4	40	29.	36	37	7.10.	36,4	36,7
36,1	36,9	9.	36	36,3	4.	37	38,4	30.	36	37,1	8.	36,3	37,1
36	36,3	10.	36	36,4	5.	36,4	40,5	31.	35,8	37	9.	36,2	36,7
36	36,8	11.	35,9	36,5	6.	36,4	37,6	1. 9.	35,8	37,4	10.	36,5	36,6
36,3	36,4	12.	36,5	—	7.	36,5	40,9	2	36,4	36,2	11.	35,9	36,9
36,1	37,1	13.	36,5	—	8.	35,8	36,6	3.	36,1	40,1	12.	40,1	36,2
36,2	36,9	14.	36,5	36,3	9.	35,9	36,6	4.	35,8	36,8	13.	36,1	37,8
36,2	39,8	15.	36	36,4	10.	36,4	36,5	5.	36,6	40,4	14.	40,1	36,8
37	39	16.	36	36,6	11.	36,1	36,3	6.	36	36,4	15.	36,1	39,2
36,6	40,2	17.	36	36,2	12.	36,7	36,2	7.	36,2	40,2	16.	35,8	36
36,4	37	18.	36,8	36,2	13.	36,6	36,4	8.	36	38,5	17.	35,7	37
36,1	36,5	19.	36,8	36,2	14.	35,8	36,5	9.	36,2	36,4	18.	36,5	36,2
36	36,5	20.	36,4	36,8	15.	36,1	36,7	10.	36	36,4	19.	36,1	36,6

Dat.	a. m.	p. m.	Dat.	a. m.	p. m.	Dat.	a. m.	p. m.	Dat.	a. m.	p. m.
20.	36	36,8	22.	35,7	36,1	24.	35,7	36,2	26.	36,1	36,8
21.	36,2	36,4	23.	35,9	36,2	25.	36	37,1	27.	36,2	36,8

Datum. 7. 9. Zeit	9 a. m.	10 a. m.	$11\frac{1}{2}$ a. m.	$12\frac{1}{2}$ p. m.	4 p. m.
Hämoglobin n. Sahli . .	—	—	—	—	—
Rote Blutkörperchen . .	—	—	—	—	—
Normoblasten	—	—	—	—	—
Weiße Blutkörperchen .	19 000	24 500	22 000	19 000	19 000
Neutroph. polymorph. .	77,5%	70,5%	86 %	76,5 %	81,5%
„ Myelozyten .	15 %	22,5 %	7,5%	16 %	13 %
Eosinoph. polymorph. .	—	—	0,5 %	0,5 %	—
„ Myelozyten .	0,5%	—	0,5%	—	—
Mastzellen	—	—	—	0,5%	—
„ Myelozyten .	—	—	—	0,5%	—
Lymphozyten gr. . . .	—	—	—	—	—
„ kleine . .	6,5%	6%	5%	6%	4%
Myeloblasten	—	—	—	—	—
Gr. Mononukleäre u. Übergangsformen	—	—	—	—	—
Übergangsmyelozyten .	—	1 %	—	—	—
Temperatur	39,8	40,2	39,9	39,7	38
Schüttelfrost	Anfang	Höhe	Gegen Ende	Vor-über	Absink. d. Temp.

Datum	25. 7.	27. 7.	30. 7.	1. 8.	3. 8.	4. 8.	7. 8.	9. 8	11. 8.	14. 8.	16. 8.	18. 8.	21. 8.	22. 8.	24. 8.	27. 8.	29. 8.
Hämoglobin-Sahli	60 %	65 %	65 %	65 %	65 %	65 %	65 %	65 %	65 %	65 %	65 %	65 %	67 %	70 %	70	70 %	70 %
Rote Blutkörperchen	3 900 000	3 650 000	3 900 000	3 830 000	3 510 000	3 500 000	3 360 000	3 300 000	2 960 000	3 210 000	3 420 000	3 430 000	3 710 000	3 620 000	3 620 000	3 370 000	3 700 000
Normoblasten	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
Weiße Blutkörperchen	237,000	183 000	171 000	180 000	121 000	70 000	46 000	49 000	60 000	98 500	92 000	112 000	110 000	100 000	90 000	75 000	76 500
Neutroph. Polymorph.	57,5 %	60 %	55 %	61 %	61,5 %	75 %	64 %	60 %	61 %	62,5 %	60 %	57 %	64 %	72,5 %	73,5 %	73 %	70 %
Neutroph. Myelozyten	20,5 %	25 %	23 %	26 %	27 %	15 %	25 %	29 %	26 %	29 %	33 %	33 %	28,5 %	19 %	21 %	16 %	22 %
Eosinoph. Polymorph.	1,5 %	1 %	1,5 %	—	2 %	—	—	2 %	1 %	—	—	—	1 %	1 %	0,5 %	2 %	0,5 %
Eosinoph. Myelozyten	1 %	1 %	2 %	1 %	2 %	0,5 %	1 %	—		1 %	1,5 %	0,5 %	1 %	1 %	0,5 %	2,5 %	—
Mastzellen	2,5 %	—	1,5 %	1 %	3,0 %	0,5 %	0,5 %	2 %	3 %	1,5 %	1 %	2 %	3 %	1 %	0,5 %	2,5 %	2 %
Mastzellen Myelozyten	—	2,5 %	1,5 %	1,5 %	1,5 %	1 %	1 %	—	2 %	1,5 %	0,5 %	3 %	1 %	1 %	0,5 %	1 %	0,5 %
Lymphozyten große	17 %	7,5 %	7 %	4 %	4 %	5,5 %	7 %	5 %	5 %	3,5 %	3 %	4 %	3 %	—			
Lymphozyten kleine							--	—				—		4 %	3 %	3 %	35 %
Myeloblasten	—	1,5 %	1,5 %	0,5 %	—	--	—	1 %	—	—	0,5 %	—	—	—	—	—	—
Große Mononukl. und Uebergangsform.	—	1,5 %	4 % 2 %	1 % 1,5 %	0,5 %	1 % 0,5 %	1,5 %	1 %	—	0,5	0,5 %	—	—	0,5 %	0,5 %	—	—
Uebergangsmyelozyten	—	--	1 %	2,5 %	—	0,5 %	--	—	—	1,5 %	—	—	—	—	—	—	—
Bemerkungen	—	Nach der Bestrahlung			Bestrahl abgeschlossen	Temp. 38,3	Schüttelfrost vergl. Krankenbl.										

Datum	31. 8.	3. 9.	4. 9.	6. 9.	8. 9.	11. 9.	13. 9.	15. 9.	20. 9.	8. 10.	11. 10.	15. 10.	19. 10.	22. 10.	26. 10.
Hämoglobin	—	—	75 %	75 %	—	72 %	70 %	70 %	70 %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	85 %
Rote Blutkörperchen	—	—	3 810 000	3 890 000	—	3 350 000	3 570 000	3 480 000	3 680 000	3 740 000	3 650 000	3 400 000	3 730 000	3 900 000	4 000 000
Normoblasten	—	1	—	2	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—	2
Weiße Blutkörperchen	74 000	42 500	31 500	20 500	11 750	25 000	47 000	55 500	32 000	13 550	17 000	18 500	26 000	18 000	33 500
Neutroph. Polymorph.	77 %	78,5 %	62,5 %	64 %	69,5 %	76 %	65 %	66,5 %	65,5 %	82 %	77 %	71 %	67 %	61 %	73,5 %
Neutroph. Myelozyten	10 %	7 %	12 %	7,5 %	15,5 %	17,5 %	25 %	25 %	25,5 %	10 %	14,5 %	16 %	14 %	20,5 %	11,5 %
Eosinoph. polymorph.	0,5 %	0,5 %	1 %	0,5 %	1 %	—	1 %	1 %	1 %	2 %	—	1 %	2 %	—	1,5 %
Eosinoph. Myelozyten	—	—	—	1 %	—	—	—	1 %	—	0,5 %	—	0,5 %	—	0,5 %	0,5 %
Mastzellen polymorph.	2 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	1 %	0,5	—	1,5 %	0,5 %	0,5 %	1 %	1,5 %	2 %	0,5 %	1 %
Mastzellen Myelozyten	—	—	—	—	—	1 %	0,5 %	—	0,5 %	—	1 %	0,5 %	—	16 %	0,5 %
Lymphozyten kleine	10 %	12 %	21 %	25,5 %	13 %	5 %	8,5 %	5 %	7 %	6,5 %	5 %	8 %	12 %	—	11 %
Lymphozyten große	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Myeloblasten	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2 %	—	—
Große Mononukl. und Uebergangsformen	0,5 %	1,5 %	2 %	0,5 % 0,5 %	—	—	—	—	—	—	1 %	—	1 %	—	0,5 %
Uebergangsmyelozyten	—	—	0,5 %	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bemerkungen															

Zusammenfassung:

Ein bis dahin vollkommen gesunder, hereditär nicht belasteter Mann erkrankt im Felde an einer typischen Malaria tert. und wird zur weiteren Behandlung in die Heimat transportiert. Ein leukämisches Blutbild besteht anfangs nicht. Erst während der Zeit, in der die typischen Anfälle bereits aufgehört haben, wird ein myeloisches Blutbild beobachtet. Beim Wiedereinsetzen der Anfälle ändert sich das Blutbild in eigenartiger Weise.

Bevor in eine genauere Erörterung des Falles eingetreten werden kann, muß eine Frage zunächst geklärt werden, nämlich die, ob es sich um eine echte Leukämie handelt, oder ob lediglich eine passagäre mit Malaria zusammenhängende leukämie-ähnliche Blutveränderung vorliegt.

Derartige passagäre Blutbilder sind bei infektiösen Erkrankungen gerade in letzter Zeit mehrfach beschrieben worden.

So hat *Klineberger* unter der wechselnden Reizwirkung septischer nekrotisierender Stommatitis und entzündlicher gangränöser Lungenbronchialerkrankung lymphämische und infektiös entzündliche Blutbilder in ungemein raschem Wechsel entstehen sehen, ohne daß sich bei der Sektion mehr als vermehrte Tätigkeit der blutbildenden Organe nachweisen ließ. Demnach könnten »geschädigte und überstürzte Blutbildung zu passagären Blutbildern führen, die man bisher als Folge von Organmetaplasie angesehen hat.«

Auch *Marchand* weist darauf hin, daß Fälle bekannt geworden sind, bei denen leukämieartige Blut-

veränderungen intra vitam beobachtet wurden, während autoptisch eine septische Infektion ohne die charakteristischen Veränderungen der Leukämie an den blutbildenden Organen festgestellt wurde. Nach seinen Angaben scheint bei schwerer Anämie das Auftreten unreifer myeloischer Zellen im strömenden Blut begünstigt zu sein, auch ohne daß es zu einer besonders starken Vermehrung der Gesamtzahl der Leukozyten zu kommen braucht.

Die Tierversuche *Lüdkes* sprechen ebenfalls zugunsten dieser Ansicht. Es gelang ihm, bei Affen, die durch Pyrodin anämisch gemacht waren, durch Kokkeninfektion Leukozytose mit leukämieartigen Blutveränderungen hervorzurufen.

Ebenso beobachteten *Hirschfeld* und *Kothe* bei schweren septischen Apendizitiden Blutveränderungen, die zeitweise den Eindruck einer Leukämie erweckten.

Es können also unter besonderen Verhältnissen vorübergehend Blutbilder auftreten, die viele Merkmale der Leukämie tragen, ohne daß leukämische, generalisierte Organveränderungen vorliegen.

Wie verhält sich nun der vorliegende Fall in dieser Hinsicht?

Es läßt sich von vornherein mit Sicherheit ausschließen, daß es sich hier um ein passagäres Blutbild der Leukämie im Sinne *Klinebergers*, *Hirschfelds* und *Kothes* handelt. Dort sind es stürmische, schwere und schwerste Erkrankungen, die die Widerstandskraft des Körpers bis ins äußerste in Anspruch nehmen; hier handelt es sich um ein verhältnismäßig leichtes Krankheitsbild, dessen akutes Stadium abgelaufen ist.

Auch werden Änderungen des Blutbildes in den anfallsfreien Zeiten vermißt, wie sie auftreten müßten, wenn die genannte Annahme hier zuträfe.

Wie bekannt, hat die Malaria erheblichen Einfluß auf das erythropoetische System. Die Malaria-Anämie ist bekannt und gut studiert. Es könnten mithin vielleicht durch die sekundäre Anämie bei unserem Kranken Bedingungen für das Auftreten unreifer Knochenmarkselemente geschaffen sein, analog den Fällen *Marchands*. Zum Beantworten dieser Frage ist ein Vergleich mit den in der Literatur niedergelegten Blutbefunden bei Malaria erforderlich.

Nach *Schindler* treten in den Halbmondfällen Myelozyten zeitweise so zahlreich auf, daß sie einen nicht ganz unansehnlichen Anteil des Leukozytenbestandes ausmachen. Die Jugendformen der polymorphkernigen Neutrophilen, die großen einkernigen, ungekörnten Zellen werden namentlich zur Zeit der späteren Anfälle so häufig beobachtet, daß die vollständig ausgereiften polymorphkernigen einigermaßen in den Hintergrund gedrängt erscheinen. Tertianafälle aber zeigen dieses Verhalten lange nicht in so ausgesprochenem Maße. Die Myelozyten übersteigen nie 80 im cbmm. und wenn auch die Zahl der großen ungekörnten Zellen durchweg erhöht ist, so vermögen die unreifen Formen doch nie im Blutbilde zu dominieren. Das Auftreten der Myelozyten Malariakranker scheint demnach zu den gewöhnlichen Erscheinungen zu gehören, zu beachten aber ist, daß in seiner Kasuistik die Leukozyten nie 8000, die Myelozyten nie 2,6%, die großen mononukleären 11% nie überschreiten.

Naegeli gibt für frische Fälle von Wechselfieber mit regelmäßigem Quartana-Tertiana-Typus für den Anfang eine normale oder etwas gesteigerte Leukozytenzahl an, die aber schon nach kurzer Zeit vorübergehe und einer ausgesprochenen Leukopenie Platz mache. Bei dem perniziösen Fieber hält er Leukozytenzahlen von 20—60 000 für die Regel; zu allen Zeiten der Malaria könnten Myelozyten in Höhe von 1—3 % getroffen werden.

Nach *Thomson* beginnen die Leukozyten nach erfolgter Heilung in bemerkenswerter Weise zu variieren. Diese Schwankungen sollten sich etwa 14 Tage nach Verschwinden der Malariaparasiten aus dem Blute einstellen. Ungefähr zur Tageszeit der früheren Fieberanfälle zeigt die Leukozytenzahl einen vorübergehenden aber deutlichen Anstieg, wobei hauptsächlich die polymorphkernigen Zellen beeinflußt werden. *Thomson* führt dies auf das Zurückbleiben von einer geringen Zahl Schizonten zurück, die nur zu spärlich wären, um nachweisbar zu sein. Er glaubt, daß eine spärliche Anzahl von Parasiten eine Leukozytose, eine große beim Sporulieren eine Leukopenie hervorrufe.

Scheerschmidt konnte nur in 9 von 23 Fällen die Beobachtungen *Thomsons* bestätigt finden. Weit häufiger würde bei einer überstandenen Malaria eine Zunahme der gesamten mononukleären um mehr als 45 % über die Norm beobachtet.

Bindi schließt aus seinen an 30 Kranken vorgenommenen Untersuchungen, daß bei chronischer Malaria eine Steigerung der Zahl der einkernigen Zellen, Verminderung der neutrophilen mehrkernigen Zellen und

noch stärkere Verminderung der eosinophilen Zellen zu beobachten seien.

Petrow berichtet auf Grund von 35 Malariafällen folgendes:

Bei Sumpffieber ist zunächst eine geringe Leukozytose vorhanden, die im Weiterverlauf durch gesteigerten Leukozytenzerfall im Blutplasma und in den Organen abnimmt. Im Genesungsstadium wird die Leukozytenzahl normal, die eosinophilen nehmen dabei allerdings prozentual zu. Einige »Leukozytenvarietäten«, wie eosinophile polynukleäre und mononukleäre Zellen entfalten durch ihre positiv chemotaktischen Eigenschaften den reifen Formen der Malariaparasiten gegenüber eine eventuell schädliche Wirkung auf diese. Der gesteigerte Leukozytenzerfall bei langdauernden Malariafällen ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß sich der Organismus der genannten Zelleigenschaften zum Selbstschutz bedient. Bei Sumpffieber-Kachexie findet sich hochgradige Leukopenie.

Schilling, als genauer Kenner der Malariakrankheiten, schildert das Blutbild der Malariaerkrankungen kurz folgendermaßen: »Allgemein entsteht sehr bald eine Neigung zur Verminderung der neutrophilen Zellen mit Erhöhung der Lymphozyten und großen mononukleären Zellen bei subnormalen Zahlen. Der jedesmalige Anfall bewirkt jedoch eine bald vorübergehende Zunahme der neutrophilen Zellen mit ausgeprägter Verjüngung ihres Kernbildes (Arneths Verschiebung nach links) durch Auftreten von jugendlichen Neutrophilen oder Metamyolozyten. Myelozyten sind selten. Kurz nach dem Anfall sinken die Neutrophilen

stark unter normale Werte. Die Verschiebung durch stabkernige bleibt jedoch während des Intervalls bestehen. Durch die freiwerdenden Pigmente, zugrunde gehende Erytrozyten etc. entsteht jetzt die ausgeprägte, allen Protozoenkrankheiten gemeinsame makrophagozytäre große Mononukleose, die besonders bei frisch behandelten Fällen sehr hohe Grade erreichen kann. Die herrschende Zellart im Intervall und in der Heilung sind dann die Lymphozyten. Die eosinophilen Zellen verhalten sich wie während der meisten fieberhaften Infektionen. Sie sinken im Anfang oder verschwinden, und steigen im Intervall bis zur leichten Eosinophilie in der Rekonvaleszenz.«

Türk und *Arnone* kommen im wesentlichen zu denselben Resultaten.

Stellen wir das Blutbild unseres Kranken diesen oben angeführten Befunden gegenüber, so sehen wir, daß es sich mit keinem auch nur im entferntesten in Übereinstimmung bringen läßt. Hier handelt es sich nicht etwa um ein vereinzeltes Auftreten myelozytärer Elemente, wie *Marchand* es beschrieben, sondern um eine richtige Überschwemmung, die bei der unkomplizierten Malaria nie beobachtet wurde.

In unserem Falle handelt es sich also nicht um eine passagäre Erscheinung im Malariablutbild, sondern um eine gleichzeitig mit der Malaria beobachtete myeloische Leukämie, wie aus den absoluten und prozentischen Leukozytenwerten einwandfrei hervorgeht.

Kann nun aus diesem Zusammentreffen der Malaria und Leukämie eine Folgerung für die Ätiologie der Leukämie etwa im Sinne *Hansemanns* gezogen werden?

Ätiologisch könnte zwar hier die Malaria als wichtige unmittelbar zeitlich vorangehende Infektion und somit als wesentliches ätiologisches Moment imponieren. Jedoch kann diesem Einzelfall für die generelle Frage nach der Leukämie-Ätiologie keine sehr erhebliche Bedeutung beigelegt werden. Es gilt für ihn was *Manaberg* mit Recht früher betont hat: »Ob Blutkrankheiten wie Leukämie als Folgezustände der Malaria anzusehen seien, ist mehr als zweifelhaft, wenn auch in einer Anzahl von Fällen dieser Erkrankungen die Malaria in der Anamnese figuriert. Bei der großen Ausbreitung der Malaria kann jedoch in diesem Zusammentreffen kaum mehr als eine Zufälligkeit erblickt werden.«

So wenig fruchtbringend also theoretische Erwägungen über den eventuell kausalen Zusammenhang zwischen Malaria und Leukämie in diesem Falle sind, um so mehr Interesse muß dem Krankheitsbilde, der Leukämie und ihrer Beeinflussung durch die Malaria, selbst entgegengebracht werden.

Änderungen des Blutbildes leukämischer durch interkurrent auftretende Infektionskrankheiten sind zuerst von *Eisenlohr* beschrieben worden. Unter einer typhusartigen fieberhaften Erkrankung gingen Milz- und Drüsenschwellungen zurück, gleichzeitig wurde die Zahl der Leukozyten fast normal. Während des 14tägigen Fiebers blieb der Zustand bestehen und ging dann wieder in die ausgesprochenen leukämischen Erscheinungen über. Ferner fanden *Heuck* infolge von interkurrenter eitriger Pleuritis, *Kowacz* und *Dock* infolge Hinzutretens von Influenza, *H. F. Müller* und *Frenkel* bei komplizierender

Sepsis, *Lichtheim*, *Pfeiffer* und *Quincke* bei Tuberkulose und Leukämie ähnliche Erscheinungen. *Freudenstein* gibt für die Zeit während der Komplikation: Verringerung der Gesamtzahl der Leukozyten, Schwinden der vorher über die Hälfte vorhandenen mononukleären Zellen, zahlreiche Vermehrung der polynukleären Zellen an.

Samson sah Abfall der Zahl der Leukozyten, dabei Abnahme der pathologischen Zellformen und Anstieg der im normalen Blut vorhandenen besonders polynukleären Neutrophilen und endlich Abschwellen der leukämischen Tumoren.

In seiner Inaug.-Dissert. kommt *Beitzke* aus einer Kasuistik von 15 Fällen, bei denen die Leukämie durch komplizierende Krankheiten (es handelt sich um eitrige Pleuritis, Sepsis, Influenza-Pneumonie, fibrinöse Pneumonie, malignen Tumor, Erysipel und gewisse Formen der Tuberkulose) beeinflußt wurde zu folgender Schlußfolgerung:

1. »Daß während einer Anzahl von akuten Infektionskrankheiten sowie bei heftigen Exazerbationen gewisser chronischer Krankheiten die leukämischen Schwellungen von Milz und Lymphdrüsen abnehmen, um bei eintretender Heilung der komplizierenden Krankheit aufs neue wiederzukehren,

2. daß gleichzeitig die Zahl der weißen Blutkörperchen erheblich sinkt, um bei Genesung wieder anzusteigen,

3. daß in weitaus der Mehrzahl der hierauf untersuchten Fälle die polymorphkernigen Leukozyten eine sowohl absolute wie relative Verminderung gegenüber den einfach gekernten erfahren, ein Verhalten, das bei Verschwinden

der hinzutretenden Krankheit ebenfalls dem ursprünglichen Befunde Platz macht,

4. daß fast alle diejenigen Krankheiten, in deren Verlauf sich die oben erwähnten Änderungen des leukämischen Krankheitsbildes vollziehen, solche sind, welche nachgewiesenermaßen mit Leukozytose einhergehen.«

Gesetzmäßig sind indessen diese Erscheinungen bei komplizierenden Krankheiten keineswegs. Beweisend hierfür ist der Hinweis *Grawitzs* auf einen Fall, welcher $4^1/_2$ Jahre hindurch das Bild einer ausgesprochenen makrolymphozytären Leukämie zeigte und in dieser Zeit von einer lobären Pneumoni befallen wurde. Die Leukozyten gingen zwar beim Einsetzen der komplizierenden Erkrankung etwas herunter, stiegen aber nach der Entfieberung zu beträchtlicher Höhe. Die Formen der Leukozyten blieben während dieser Zeit dieselben und das Verhältnis der großen einkernigen Zellen zu den spärlichen mehrkernigen Formen änderte sich nicht.

Die Milzverkleinerung war gering und vorübergehend. Nach Injektion von Terpentinöl bildete sich ein Abszeß, der nach Spaltung noch mehrere Wochen hindurch eitrige Absonderung zeigte. Auch während dieser Zeit trat keine nennenswerte Verschiebung im Blutbilde auf.

An Erklärungsversuchen für die oben angeführten Veränderungen der Blutzusammensetzung durch komplizierende Krankheiten fehlt es nicht. Allgemein anerkannt ist jedoch keiner, schon weil die Veränderungen selbst keineswegs typisch und übereinstimmend sind.

So führt *Kormoczi* die durch interkurrente Krankheiten herbeigeführte Verkleinerung der Milz und Drüsenschwellung und die nummerische Abnahme der weißen

Blutkörperchen auf die gewebszerstörende Wirkung der Bakteriengifte zurück. Als Ursache der Vermehrung der polynukleären neutrophilen Zellen und der Abnahme der übrigen granulierten Zellen wird hier chemotaktische Wirkung der Bakteriengifte angesehen, die nach *Ehrlich* negativ auf die eosinophilen Zellen und Myelozyten wären, während sie die gewöhnlichen polynukleären anlockten und deren Zahl vermehrten.

Für viele Fälle dürfte nach *Grawitz* die Annahme *Fraenkels* zutreffend sein, daß die Verringerung der Leukozytenzahl durch einen gesteigerten Zerfall der Leukozyten infolge der Wirksamkeit der infektiösen Stoffe zustande komme, zumal dieser Autor im Anschluß an den gesteigerten Zellverfall eine sehr beträchtliche Steigerung der Harnsäureausscheidung beobachtete.

Nach *H. F. Müller* erfährt infolge der Infektion das Blut eine Umstimmung und es ändert sich dadurch die Blutmischung.

Wenn man nun das Blutbild unseres Kranken, also den Einfluß einer Malaria auf eine Leukämie, in seinen einzelnen Phasen verfolgt, so ergibt sich: (vgl. Tabelle).

Die Leukozyten betragen am 25. Juli 237000. Während der eingeleiteten Röntgenbestrahlung am 27., 28. und 30. Juli und 1. August fallen sie bis auf 180000. Am letzten Tage der Bestrahlung setzt ein Malariaanfall ein, der sich am 3., 5. und 7. August unter typischen Erscheinungen wiederholt. Die am 7. August vorgenommene Leukozytenzählung weist 46000 Zellen auf. Sicherlich hat die energische Röntgen-Therapie hier auch den Leukozytenbestand mitbeeinflußt. Aus

diesem Leukozytensturz sind also keine sicheren Schlüsse zu ziehen. Dagegen besteht eine solche Möglichkeit im späteren Verlauf, als die Bestrahlung für längere Zeit vollständig ausgesetzt war. Jetzt konnten die Beobachtungen nur auf die wiederholt eintretenden Anfälle bezogen werden.

In der fieberfreien Zeit vom 8. 8. bis 2. 9. stiegen die Leukozytenwerte bis 112000 am 18. August, fielen dann langsam bis auf 75000 am 27. August; etwa den gleichen Wert (76400 und 74000) behalten sie bis zum 31. 8. bei.

Während dreier neuer Fieberanfälle nun am 3., 5. und 6. September tritt eine ganz auffällige Veränderung ein. Die Leukozyten gehen von 74000 successive innerhalb von 8 Tagen auf 11750 am 8. September herunter. Diese Verminderung ist mit Sicherheit auf die Malariainfektion zu beziehen, da therapeutische Maßnahmen nicht in Betracht kommen. An den darauffolgenden anfallfreien Tagen steigen die Werte wieder bis auf 55000 am 15. 9.

Der drite Malariaanfall am 11., 14., 15. 10 zeigt bei einem Leukozytenstand von 17000 am 11. und 18500 am 15. Oktober ein Verharren im Gegensatz zu dem langsamen Anstieg der Leukozytenwerte in den nächsten Tagen.

Die neutrophilen polymorphkernigen Zellen schnellen beim ersten Malariaanfall vom ersten am 25. 7. gewonnenen Befunde, von 57 % auf 75 %, während der Anfallszeit. Ihre Bewegungen werden von den neutrophilen Myelozyten im entgegengesetzten Sinne mitgemacht, die von 20,5 % auf 15,5 % heruntergehen.

Eine besondere Beeinflussung durch die Röntgentherapie war bei diesen Zellen nicht nachzuweisen. Am 18. 8. sehen wir die polymorphkernigen Zellen 57,5 %, die Myelozyten 33 % betragen. Hierauf folgt eine Verbesserung des Blutbildes durch Anstieg der polynukleären bis auf 78,5, einen Abfall der Myelozyten bis auf 7 % am ersten Tage der zweiten Fieberperiode. An den weiteren Anfallstagen fallen jedoch die polynukleären Zellen, ohne jedoch von einem Anstieg der Myelozyten gefolgt zu sein, die erst wieder nach dem Anfall steigen und in der fieberfreien Periode 30 % erreichen.

In der dritten Fieberperiode zeigen die polymorphkernigen eine Neigung zum Fallen, die Myelozyten dagegen keine zum Steigen.

Die Lymphozyten zeigen nach einem Abfall von 17 auf 7 % während der Bestrahlungsperiode bis auf einen Anstieg auf 25,5 % während, und einen Abfall bis auf 5 % nach der zweiten Fieberperiode allgemeinen Tiefstand zwischen 8 und 4 %. Erst während der dritten Fieberperiode steigen sie und erreichen am 22. Oktober 11 %.

Die eosinophilen Polymorphkernigen, eosinophilen Myelozyten, Myeloblasten, polynukleären Mastzellen zeigen in ihrem allgemein unregelmäßigen Verhalten keinen sicheren Zusammenhang mit den Fiebertagen.

Etwas anders verhalten sich die während eines Anfalls am 7. September bei stündlichen Untersuchungen gewonnenen Resultate.

Zu Beginn werden 19 000, auf der Höhe 24 000, gegen Ende des Schüttelfrostes 22 000 Leukozyten gezählt. Nach dem Schüttelfrost und beim Absinken

der Temperatur sehen wir 90 000 Leukozyten. Auf der Höhe des Schüttelfrostes stehen die neutrophilen polymorphkernigen Zellen mit 70 % am niedrigsten, die Myelozyten mit 25,5 % am höchsten. Gegen Ende des Schüttelfrostes zählten wir 86 % neutrophile polymorphkernige Zellen und 7,5 % Myelozyten.

Da Kontrollzählungen bei anderen Fieberanstiegen nicht gemacht werden konnten, sind diese als einzige Befunde nur mit Reserve verwertbar.

Die großen mononukleären Zellen und die Übergangsformen weisen bei jedem, namentlich aber bei zweiten Fieberanfällen Kurvenberge auf.

Demnach haben wir als Ausdruck der Fieberperiode vor uns; Leukozytenabfall, Anstieg der polymorphkernigen Zellen, Abfall der Myelozyten, Anstieg der großen mononukleären Zellen und Übergangsformen, jedoch ohne daß das Blutbild dabei normalen Charakter annimmt.

Es dürfte dies eine Übereinstimmung, zumindest eine Anlehnung an die vorher angeführten Erfahrungen über Beeinflussung der Leukämie durch interkurrente Infektionskrankheiten bedeuten. Weiterer Schlußfolgerungen in dieser und evtl. therapeutischer Hinsicht möchte ich mich mangels bestätigenden Materials enthalten.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die Beeinflussung des leukämischen Blutbildes in unserem Fall von Malaria und Leukämie durch die oben angeführten Hypothesen über den Einfluß von Infektionen auf den leukämischen Blutbefund in irgend einer Weise zureichend erklärt werden kann.

Die Annahme einer chemotaktischen Wirkung im Sinne *Ehrlich-Kormoczi's* ist für unseren Fall unverwendbar. Es wäre völlig unverständlich, wenn die Plasmodiengifte »bei reiner« Malariainfektion das Auftreten von Myelozyten geradezu veranlaßten, mithin ein elektives Reizmittel für das Knochenmark darstellten, bei der Leukämie aber, bei der an sich schon eine hochgradige Hyperplasie des myeloischen Systems besteht und alle Bedingungen für eine vermehrte Ausfuhr der unreifen Elemente ins periphere Blut mithin gegeben sind, statt dessen eine negativ chemotaktische Wirkung, eine Verminderung der Myelozyten, herbeiführten. Allerdings könnte man vielleicht die Hypothese vertreten, daß nicht immer die Malariaplasmodiengifte positiv chemotaktisch auf das Knochenmark wirken müßten, daß möglicherweise auch ohne gröbere morphologische Kennzeichen gewisse biologische Differenzen in den einzelnen Malariaplasmodien vorliegen könnten. Dies ist natürlich reine Hypothese und unbeweisbar.

Nach einer solchen analogen Auffassung könnten unsere Befunde wenigstens bis zu einem gewissen Grade erklärt werden. Freilich stimmen manche Einzelheiten nicht überein. Es muß also zunächst lediglich der interessante Befund einfach beschreibend verzeichnet werden.

Vielleicht gibt diese Beobachtung die Veranlassung, jetzt möglichst genau das Blutbild vieler Malariakranker zu verfolgen, um etwa entsprechende Fälle rechtzeitig zu erkennen und einer genauen Analyse zuzuführen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *Matthes* für die gütige Überlassung des Falls und Herrn Priv.-Doz. Dr. *Rosenow* für die liebenswürdige Unterstützung bei Anfertigung der Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Übersicht über die benutzte Literatur.

Mosler. Pathologie und Therapie der Leukämie, Breslau 1872.

Epstein. Pathologie und Therapie der Leukämie.

Löwith. Ätiologie und Pathologie der Leukämie.

Naegeli. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.

Grawitz. Klinische Pathologie des Blutes nebst einer Methode der Blutuntersuchungen und speziellen Pathologie und Therapie der Blutkrankheiten. 1911, 4. Aufl.

Wagner, Richard. Die Ätiologie der Leukämie Inaug.-Dissert. Greifswald 1897.

Türk. Zur Ätiologie der lymphatischen Leukämie. Berl. klin. Wochenschr. 1901, S. 965.

Cowman-Doyle. Lancet 1,12 Marsch 1882 Leukämie als eine Folge einer besonderen Form der Malariaeinwirkung. Referat Schmidts Jahrb. 202, 243.

Müller. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 50. Über Lymphämie.

Sternberg. Pathologie der blutbildenden Organe. Handb. der allgemeinen Pathologie II.

Ellermann. Untersuchungen über das Virus der Hühnerleukämie. Zeitschr. f. klin. Medizin 79.

Klineberger, Carl. Das Blutbild der akuten Leukämie als passagäres Symptom. Münchener med. Wochenschr. 1914.

Hansemann. Eine Arbeitshypothese für die Erforschung der Leukämie. Berl. klin. Wochenschr. Jahrg. 51.

Wirzkowski. Beitrag zur Lehre der Leukämie. Vorläufige Mitteilung. Wien. klin. Wochenschr. Jahrg. 26 No. 15.

Hirschfeld und *Jacoby.* Übertragbare Hühnerleukämie und ihre Unabhängigkeit von der Hühnertuberkulose. Zeitschr. f. klin. Medizin. 75 S. 501 — 505. 1912.

Mosler. Intermittens und Leukämie. Berl. klin. Wochenschr. 1867. 4. Jahrg.

Virchow. Pathologische Anatomie, Bd. V. S 47. Rinnecker.

Weidenbaum. De Leukämia. Dissert. Dorpat 1859.

Obrastzow. Zwei Fälle akuter Leukämie. Dtsch. med. Wochenschrift 1890.

Pawlowski. Zur Lehre von der Ätiologie der Leukämie. Dtsch. med. Wochenschr. 1892.

Marchand. Uber ungewöhnlich starke Lymphozytose im Anschluß an Infektionen. Dtsch. Arch. f. klin. Medizin. 110.

Hirschfeld und *Kothe.* Über abnorm hohe Leukozytose bei schweren Infektionen. Dtsch. med. Wochenschr. 1907.

Philipp king Brown. Acut Lymphämia with aetivo autumnal Malaria. Bost. med. and Surg. Journ. 20 III. (Zentralblatt).

Barten. Inaug.-Dissert. Greifswald 1872.

Corlieu de Charly. Gaz. des Hop. 27 1861. Referat Schmidts Jahrb. 1864 Bd. 122 S. 42.

Beitzke. Uber Beeinflussung der Leukämie durch komplizierende Krankheiten. Inaug.-Dissert. Kiel 1899.

Fowelin. Ein Beitrag zur Lehre von der Leukämie. Dissert. Leipzig 1907.

Samson. Leukämie- und Infektionskrankheit unter besonderer Berücksichtigung akuter Infektionskrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 45. 5. 1908.

Funk. Zum Verständnis der Besserung der Leukämie durch interkurrente Infektionskrankheiten. Berl. klin. Wochenschrift. 43, 40, 1906.

Thorsch. Zur Lehre von der Beeinflussung des leukämischen Krankheitsbildes durch akute Infektionskrankheiten. Wien. klin. Wochenschr. 1896. Ref. Centralbl.

Kormoczi. Der Einfluß infektiöser Krankheiten auf die Leukämie. Dtsch. med. Wochenschr. 47. 1899.

Freudenstein. Über Fieber und fieberhafte Komplikationen bei pernitiöser Anämie und Leukämie. Dissert. Berlin 1895.

Schindler. Untersuchungen über das Auftreten der Myelozyten im Blut. Zeitschr. f. klin. Medizin. 54.

Türk. Klin. Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten. 1898.

Saenger. Über Leukämie bei Schwangeren. Leipzig 1888.

Ruge. Einführung in das Studium der Malariakrankheiten. Jena 1906.

Mannaberg. Malariakrankheiten. (Notnagel Spezielle Pathologie und Therapie 2).

Thompson. Weitere Beobachtungen über die Anderung in der Zahl der Leukozyten und Halbmonde bei Malaria (An. of. trop. med. and parasytol 1912. 6. Ref. Centralbl.)

Scheerschmidt. Über das Verhalten der Leukozyten im Blute Malariakranker lange Zeit nach dem Fieberanfall. Beil. z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 16 H. 2. 1912.

Bindi. Osservagioni sul sangue die Malarici recidivi a lungo periodi la chin. moderna 33. 1902. Ref. Ergebn. der allgem. Pathologie u. Anatomie 1908.

Petrow. Beobachtungen über das Verhalten der Leukozyten bei verschiedenen Sumpffiebererkrankungen Ref. Ergebn. der allgem. Pathologie u. Anatomie 1907. XI.

Schilling. Tropische Infektionskrankheiten (Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von Krauß und Brugsch.)

Arnone Giochino. Über Veränderungen der Blutkörperchen und der hämatopoetischen Organe bei Infektionen, die von Fieber begleitet sind. Ref. Centralbl. 7.

Lebenslauf.

Ich, *Herbert Lack,* bin am 12. September 1888 zu Sdorren im Kreise Johannisburg als Sohn des daselbst verstorbenen Gutsbesitzers *Gustav Lack* und seiner Gattin *Amalie,* geb. *Foltin* geboren. Ich besuchte das Königl. Gymnasium zu Lyck bis Quarta, nach dieser Zeit das Kneiphöf. Stadtgymnasium zu Königsberg, das ich mit dem Zeugnis der Reife Ostern 1910 verließ. Im selben Jahre wurde ich an der Königl. Albertus-Universität zu Königsberg bei der medizinischen Fakultät immatrikuliert, wo ich im Herbst 1912 das Tentamen Physikum, im Frühjahr 1915 das Staatsexamen bestand. In meinem 6. Semester war ich Hauspraktikant an der Königl. Medizinischen Universitäts-Klinik, in den übrigen Semestern, habe ich, soweit es der Studiengang erlaubte, bei Herrn Professor *Stieda* unter Leitung von Herrn Dr. *Wiedwald* und bei Herrn Sanitätsrat Dr. *Ulrich* am St. Elisabeth-Krankenhause zu Königsberg famuliert.

Vorlesungen, Kurse und Kliniken hörte ich bei folgenden Herren: Geh. Rat *Braun,* Dr. *Borchardt,* Dr. *Karl,* Prof. *Falkenheim,* Dr. *Frey,* Geh.-Rat *Friedrich †,* Prof. *Gerber,* Prof. *v. Hecker,* Prof. *Henke,* Geh.-Rat *Herrmann,* Prof. *Kaiserling,* Prof. *Kirschner,* Prof. *Kisskalt,* Prof. *Klinger,* Geh.-Rat *Meyer,* Dr. *Meyer-Betz †,* Prof. *Metz,* Prof. *Puppe,* Dr. *Rießer,* Dr. *Sachs,* Prof. *Scholz,* Dr. *Scholz,* Prof. *Schittenhelm,* Geh.-Rat *Schreiber,* Prof *Schieck,* Prof. *Stenger,* Geh.-Rat *Stieda,* Prof. *Stieda,* Prof. *Weiß,* Geh.-Rat *Winter,* Prof. *Zander.*

Im Kriege hatte ich Gelegenheit unter den Herren: Generalarzt Geh.-Rat *Körte,* Oberstabsarzt Prof. Dr. *Göbel,* Oberstabsarzt Dr. *Merrem,* Prof. Dr. *Bockenheimer* und Stabsarzt *Lengnick* zu arbeiten.

Allen diesen meinen verehrten Lehrern spreche ich hiermit meinen ehrerbietigsten Dank aus.